



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 34 618 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 B 6/00
A 61 B 5/00
A 61 B 5/14
G 02 B 6/00
G 01 N 21/00

⑲ Aktenzeichen: 197 34 618.9
⑳ Anmeldetag: 9. 8. 97
㉑ Offenlegungstag: 11. 2. 99

D 1

DE 197 34 618 A 1

- ⑦① **Anmelder:**
Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE
- ⑦② **Vertreter:**
Patentanwälte Dr. H.-P. Pfeifer & Dr. P. Jany, 76137 Karlsruhe
- ⑦③ **Erfinder:**
Haar, Hans-Peter, Dr., 69168 Wiesloch, DE; Werner, Gerhard, Dr., 69469 Weinheim, DE; Boecker, Dirk, Dr. Dr., 69120 Heidelberg, DE
- ⑤⑥ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:**
- | | |
|----|--------------|
| DE | 43 05 830 C1 |
| DE | 43 43 872 A1 |
| DE | 40 38 354 A1 |
| DE | 32 15 879 A1 |
| DE | 30 12 328 A1 |
| DE | 93 19 750 U1 |
| DE | 93 19 749 U1 |
| DD | 2 38 674 A1 |
| GB | 21 03 786 A |
| US | 56 40 470 |

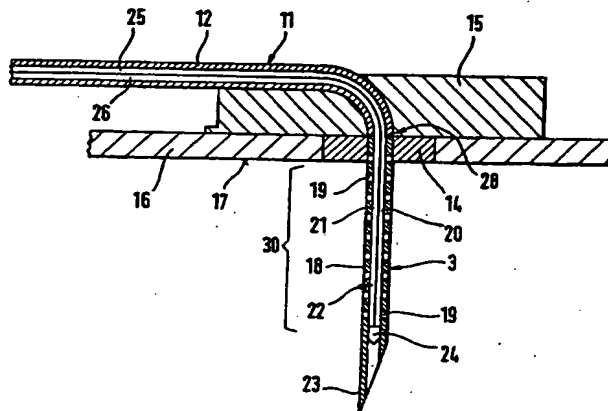
US	54 52 716
US	54 36 454
US	52 50 264
US	52 44 813
US	52 44 636
US	52 34 835
US	51 27 077
US	48 46 548
EP	05 89 862 A2
EP	03 88 502 A1
EP	02 10 869 A1
EP	00 47 094 A1
WO	96 41 149 A1
WO	81 00 912 A1

MENDELSON, Yitzhak, et.al.: Blood Glucose Measurement by Multiple Attenuated Total Reflection and Infrared Absorption Spectroscopy. In: IEEE Transactions On Biomedical Engineering, Vol.37, No.5, May 1990, S.458-465;
GÖBEL, Roman, et.al.: Enhancing the Sensitivity of Chemical Sensors for Chlorinated Hydrocarbons in Water by the Use of Tapered Silver Halide Fibers and Tunable Diode Lasers. In: Applied Spectroscopy, Vol.49, No.8, 1995, S.1174-1177;
KASTNER, J.F., et.al.: SPIE, Vol.2783, S.294-306;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Analysevorrichtung zur in vivo-Analyse im Körper eines Patienten**

⑤⑦ **Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten mit einer Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle (18). Durch eine in der Kanüle (18) verlaufende Lichtleitfaser (22) wird Licht in die Kanüle (18) und somit in das Körperinnere geleitet, wobei das in der Lichtleitfaser (22) transportierte Licht in der Meßsonde (3) eine für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung erfährt. Mittels einer Meß- und Auswerteeinheit (4) wird die Veränderung gemessen, um eine Information über die Gegenwart des Analyten in dem Körper zu gewinnen. Die Kanüle (18) ist mindestens auf einem als Meßabschnitt (30) dienenden Teilabschnitt ihrer in die Haut einstechbaren Länge perforiert, so daß interstitielle Flüssigkeit durch die Kanülenwand zu einem in der Kanüle (18) verlaufenden Meßabschnitt der Lichtleitfaser gelangt und die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des Lichtes aus einer Wechselwirkung mit der interstitiellen Flüssigkeit in dem Meßabschnitt resultiert.**



DE 197 34 618 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten im Körper eines (menschlichen, u. U. auch tierischen) Patienten mit einer Meßsonde, die eine in die Haut einstechbare Kanüle aufweist.

Die Konzentration der Komponenten von Körperflüssigkeiten (Analyten) wird für medizinische Zwecke praktisch ausschließlich mittels Reagenzien bestimmt. Dabei wird eine Probe der Körperflüssigkeit (insbesondere Blut) entnommen und im Labor in vitro analysiert. Obwohl diese Verfahren ständig verbessert wurden und mittlerweile für wichtige Analyten, wie insbesondere die Blutglucose, kleine handliche Analysesysteme zur Verfügung stehen, ist nachteilig, daß für jede einzelne Untersuchung eine Blutentnahme erforderlich und keine kontinuierliche Messung möglich ist.

Es gibt deshalb bereits seit langem Bemühungen, reagenzienfreie Analyseverfahren zu entwickeln, die überwiegend auf den Prinzipien der Spektroskopie basieren. Konventionelle Absorptionsspektroskopie ist an Blut allerdings in weiten Teilen des Spektrums nicht möglich, weil es sehr stark absorbierende Substanzen enthält (insbesondere Hämoglobin), die die charakteristischen Spektralbanden der gesuchten Analyten überlagern. Selbst wenn man das Hämoglobin durch Zentrifugation entfernt, bleiben sehr starke störende optische Absorptionen in den besonders interessanten Bereichen des Infrarot-Spektrums.

Zur Untersuchung wässriger biologischer Flüssigkeiten, insbesondere Blut, wurden deshalb die Möglichkeiten der ATR(Attenuated Total Reflection)-Spektroskopie untersucht. Verwiesen sei insbesondere auf folgenden Publikationen:

1) Y. Mendelson: "Blood Glucose Measurement by Multiple Attenuated Total Reflection and Infrared Absorption Spectroscopy", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1990, 458-465;

2) H.M. Heise et al.: "Multicomponent Assay for Blood Substrates in Human Plasma by Mid-Infrared Spectroscopy and its Evaluation for Clinical Analysis", Applied Spectroscopy, 1994, 85-95;

3) R. Simhi et al.: "Multicomponent Analysis of Human Blood using Fiber-optic Evanescent Wave Spectroscopy", SPIE Proc. Vol. 2331: Medical Sensors II and Fiber Optic Sensors, 09/06-09/10/94, Lille, France, A.V. Scheggi et al. (Eds.), ISBN 0-8194-1664-9, published 1995, pp. 166-172.

Diese Literaturstellen zeigen, daß es mit der ATR-Spektroskopie grundsätzlich möglich ist, wichtige Analyten im Blut, insbesondere Glucose, reagenzienfrei spektroskopisch zu bestimmen. Die ATR-Spektroskopie basiert darauf, daß Licht in einem Lichtleiter transportiert wird, dessen äußere Oberfläche in Kontakt mit der Probe steht. Die Brechungsindizes im Lichtleiter und in der Probe und die Reflexionswinkel des Lichtes an der Grenzfläche müssen dabei so gewählt sein, daß Totalreflexion des Lichtes stattfindet. Bei der Totalreflexion dringt eine evaneszente Welle in das benachbarte Medium (die Probe) ein. Eine dabei auftretende Absorption führt zu einer Schwächung der Intensität des in dem Lichtleiter transportierten Lichtes. Diese Lichtschwächung kann wellenlängenabhängig ausgewertet werden, um aus dem Spektrum Informationen über die Gegenwart des Analyten in der Probe zu gewinnen. Nähere Einzelheiten können der einschlägigen Literatur, insbesondere den obigen Zitaten 1) bis 3) entnommen werden.

Routinemäßig werden für ATR-Messungen spezielle ATR-Meßzellen eingesetzt, bei denen der Lichtleiter eine prismatische Form hat. Als Alternative wurden vielfach bereits faserförmige Lichtleiter vorgeschlagen. Ein Beispiel,

das sich auf die medizinische Analytik von Blutbestandteilen bezieht, ist das Zitat 3).

In der Literaturstelle

4) US-Patentschrift 5,436,454

ist eine Vorrichtung beschrieben, mit der die ATR-Spektroskopie in vivo im Blut eines Patienten möglich sein soll. Zu diesem Zweck wird eine dünne Kanüle ähnlich einer Spritzennadel verwendet, die für in vivo-Messungen durch die Haut des Patienten in ein Blutgefäß eingeführt werden kann. In der Kanüle verläuft eine dünne Lichtleitfaser bis an deren Spitze, wird dort in einer engen Schleife in die Gegenrichtung zurückgebogen und läuft in der Kanüle zurück. Durch einen in der Kanüle verlaufenden Lichtleiterschlenkel wird Meßlicht zu der Schleife transportiert. Durch den zweiten Schenkel wird es zu einem Detektor zurückgeleitet. Die Kanüle hat einen Durchmesser von etwa 3 mm und eine Innenbohrung von etwa 2 mm zur Aufnahme von Lichtleitfasern mit etwa 0,7 mm bis 1 mm Durchmesser. In der Druckschrift wird erläutert, daß in dem Bereich der Schleife sehr viel mehr Reflexionen des in dem Lichtleiter transportierten Lichts stattfinden, als in dessen geraden Abschnitten. Dadurch wird im Bereich der Schleife eine wesentlich erhöhte Empfindlichkeit erreicht. An der Spitze der Kanüle, aus der die Schleife im Meßzustand geringfügig herausragt, wird durch eine Abdichtung das Eindringen der Probe in die Kanüle verhindert. Dadurch wird die Messung ausschließlich auf den Bereich der Schleife konzentriert. Die Messungen sollen im Spektralbereich zwischen etwa 7.000 und 700 Wellenzahlen (entsprechend 1,5 bis 15 µm) durchgeführt werden. Als Material für die Lichtleitfasern wird Chalcogenid-Glas vorgeschlagen.

Ein weiteres Beispiel für eine Publikation, die sich mit der ATR-Spektroskopie zur in vivo-Analyse von Körperbestandteilen, insbesondere Glucose, befaßt, ist

5) WO 91/18548.

Ein anderes Meßprinzip, nämlich die Messung des Brechungsindex wird zur Messung von Glucose in Blut empfohlen in

6) WO 90/01697.

Auf Basis dieses Standes der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten zur Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Analysevorrichtung, umfassend eine Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle und eine in der Kanüle verlaufenden Lichtleitfaser, durch die von einer Lichtquelle ausgehendes, in die Lichtleitfaser eingekoppeltes Licht in die Kanüle und somit in das Körperinnere geleitet wird, wobei das in der Lichtleitfaser transportierte Licht in der Meßsonde eine für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung erfährt und eine Meß- und Auswerteeinheit, um die Veränderung zu messen und aus der Veränderung eine Information über die Gegenwart des Analyten in dem Körper zu gewinnen, welche dadurch gekennzeichnet ist, daß die Kanüle mindestens auf einem als Meßabschnitt dienenden Teilabschnitt ihrer in die Haut einstechbaren Länge perforiert ist, so daß interstitielle Flüssigkeit durch die Kanülenwand zu einem in der Kanüle verlaufenden Meßabschnitt der Lichtleitfaser gelangt und die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des Lichtes aus einer Wechselwirkung mit der interstitiellen Flüssigkeit in dem Meßabschnitt resultiert.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß es im Gegensatz zu der in der Publikation 4) gegebenen Empfehlung vorteilhaft ist, wenn die Messung nicht auf eine Schleife an der Spitze der Kanüle konzentriert wird, sondern ein längerer Meßabschnitt von vorzugsweise zwischen

3 mm und 10 mm Länge innerhalb einer über die Länge dieses Meßabschnittes perforierten Kanüle zur Verfügung steht. Das Meßmedium ist dabei nicht das Blut in einer Ader, sondern die interstitielle Flüssigkeit im Hautgewebe, vorzugsweise im subcutanen Hautgewebe. Dabei wird eine verbesserte Genauigkeit und Empfindlichkeit erreicht, unter anderem weil im Rahmen der Erfindung festgestellt wurde, daß bei einer eng lokalisierten Messung ein hohes Risiko von Meßfehlern durch lokale Störungen sowohl hinsichtlich der Meßsonde, als auch hinsichtlich des umgebenden Hautgewebes besteht.

Die Ziele der Erfindung, vor allem eine gute Meßgenauigkeit und Verträglichkeit für den Patienten bei einer kontinuierlichen Messung über einen längeren Zeitraum (mindestens jeweils einen Tag, vorzugsweise mindestens drei Tage), können noch besser erreicht werden, wenn die nachfolgenden, bevorzugten Maßnahmen einzeln oder in Kombination miteinander angewendet werden.

Das Meßverfahren basiert vorzugsweise auf der ATR-Spektroskopie. Die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des in der Lichtleitfaser transportierten Lichts ist dabei dessen wellenabhängige Schwächung in dem Meßabschnitt. Hinsichtlich der dabei üblichen Meß- und Auswerteverfahren kann in vollem Umfang auf die einschlägige Literatur, insbesondere auf die oben zitierten Publikationen verwiesen werden.

Die Wellenlänge des Meßlichts liegt bevorzugt im Bereich des mittleren Infrarot (MIR), insbesondere zwischen etwa 7 µm und 13 µm. Dieser Wellenlängenbereich ist insbesondere für die Analyse von Glucose als Analyt geeignet.

Das Material der Lichtleitfaser soll in dem Spektralbereich des Meßlichtes möglichst transparent sein. Für die Zwecke der Erfindung ist insbesondere eine Silberhalogenid-Verbindung, insbesondere AgCl, AgBr oder Gemische davon, geeignet. Besonders bevorzugt sind Gemische mit einem überwiegenden Anteil an AgBr. Diese Materialien haben in dem angesprochenen Spektralbereich eine sehr geringe Absorption und können in Form von sehr dünnen elastischen Fasern hergestellt werden. Ein potentiell Problem bei der Verwendung im Kontakt mit Körperflüssigkeiten besteht darin, daß diese stets erhebliche Konzentrationen an Ionen enthalten und deshalb auf Silberhalogenid-Verbindungen korrosiv wirken. Im Rahmen der Erfindung wurde jedoch festgestellt, daß Silberhalogenid-Fasern selbst ohne zusätzliche Schutzmaßnahmen in unmittelbarem Kontakt zu der interstitiellen Flüssigkeit für einen Zeitraum von mehreren Tagen ohne ein ihre Funktion gefährdendes Maß an Korrosion eingesetzt werden können.

Die Verwendung von Silberhalogenid-Fasern für nicht-medizinischen Analysen ist beispielsweise aus folgenden Literaturstellen bekannt:

7) R. Göbel et al.: "Enhancing the Sensitivity of Chemical Sensors for Chlorinated Hydrocarbons in Water by the Use of Tapered Silver Halide Fibers and Tunable Diode Lasers", Applied Spectroscopy, 1995, 1174 bis 1177;

8) J.F. Kastner et al.: "Optimizing the optics for Evanescent Wave Analysis With Laser Diodes (EWALD) for monitoring chlorinated hydrocarbons in water", SPIE Vol. 2783 (1996), 294 bis 306;

9) DE 40 38 354 C2.

Als weiteres, wenn auch weniger bevorzugtes, Material für die Lichtleitfaser kommt Chalcogenid-Glas in Betracht.

Nach neuesten Erkenntnissen läßt sich auch Diamant in Form einer geeigneten Faser herstellen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung genügt ein relativ kurzes, sehr dünnes Stück des Lichtleitfaser-Materials. Im Falle von Diamant hat die Faser bevorzugt aus Herstellungsgründen einen quadratischen oder rechteckigen Querschnitt. Nähere Ein-

zelheiten sind der gleichzeitig eingereichten deutschen Patentanmeldung "Vorrichtungen zum Untersuchen einer Probensubstanz mittels abgeschwächter Totalreflexion" der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., München, Anwaltszeichen: IPM-P119, zu entnehmen.

Im Rahmen der Erfindung muß die Lichtleitfaser allgemein keinen runden Querschnitt haben. Der Begriff "Faser" ist in dem Sinn zu verstehen, daß es sich um ein Stück Lichtleitendes Material mit einer Länge handelt, die der zum Einstechen in die Haut erforderlichen Länge der Kanüle (mindestens etwa 3 mm) entspricht und dessen Querschnitt im Verhältnis zu der Länge sehr klein ist. Bevorzugt sollte die Kanüle einen Außendurchmesser von maximal 0,8 mm, besonders bevorzugt höchstens 0,3 mm haben. Bei einer Wandstärke von 0,05 mm resultiert hieraus ein Innenquerschnitt mit einem Durchmesser von 0,7 mm beziehungsweise 0,2 mm. Der Faserquerschnitt muß so sein, daß er in dieses kleine Lumen der Kanüle paßt, wobei im Fall einer nicht runden Faser auch die Kanüle vorzugsweise eine entsprechende nicht-runde Querschnittsgestaltung hat.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen, die anhand der in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispiele näher erläutert werden, sehen folgende Merkmale vor:

- Der Querschnitt der Lichtleitfaser im Meßabschnitt ist nicht durchgängig gleich, sondern variiert. Es findet also ein- oder mehrfach ein Übergang von einem größeren Lichtleitfaser-Querschnitt zu einem kleineren Lichtleitfaser-Querschnitt statt. Durch diese in anderem Zusammenhang in den vorstehend genannten Publikationen bereits beschriebene Maßnahme wird die Zahl der Reflexionen in der Lichtleitfaser und infolgedessen die Empfindlichkeit der Messung erhöht.

- Die Lichtleitfaser ist von einer semipermeablen Membran derartig umhüllt, daß die interstitielle Flüssigkeit in dem Meßabschnitt nur durch die Membran an die Oberfläche der Lichtleitfaser gelangen kann. Die semipermeable Membran hat dabei eine Ausschlussgrenze für große Moleküle mit einer Molekülgröße von mehr als 5.000 Da, bevorzugt für Moleküle mit einer Molekülgröße von mehr als 1.000 Da. Durch diese Maßnahme wird bei gegebenem meßtechnischem Aufwand die Genauigkeit erhöht bzw. es ist möglich, eine gewünschte Meßgenauigkeit mit reduziertem Aufwand zu erreichen, weil Störeinflüsse der größeren Moleküle (vor allem Proteine) vermieden werden. Beispielsweise ist es möglich, die Anzahl der für die Auswertung notwendigen Wellenlängen zu reduzieren. Darüber hinaus reduziert die semipermeable Membran die Abstoßungsreaktion des Körpers gegen die in die Haut eingestochene Sonde. Hieraus resultiert eine Verlängerung der erreichbaren Aufenthaltsdauer im Körper. Als Material der Membran kommen insbesondere Polysulfon-Polyamid, Polyethylen, Polycarbonat und Cellulose in Betracht.

- Die Lichtleitfaser ist in dem Meßbereich mit einer Beschichtung versehen, die mehrere Aufgaben erfüllen kann. Zum einen kann sie als Schutz gegen Korrosion der Faser dienen. Zum zweiten kann sie einen Abstandshalter bilden, um einen unmittelbaren Kontakt zwischen der Lichtleitfaser und einer sie umhüllenden semipermeablen Membran zu verhindern. Drittens kann ein Material für die Beschichtung gewählt werden, welches zu einer Anreicherung des Analyten an der Oberfläche der Lichtleitfaser führt.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von in den Figu-

ren schematisch dargestellten Ausführungsbeispielen weiter erläutert; es zeigen:

Fig. 1 eine erfindungsgemäße Analysevorrichtung in perspektivischer Darstellung,

Fig. 2 eine perspektivische Darstellung der Elektronik-einheit der Vorrichtung von Fig. 1,

Fig. 3 eine Querschnittsdarstellung des Sondenkopfes der Vorrichtung von Fig. 1,

Fig. 4 eine Prinzipdarstellung der Einstrahlungs- und Detektionsmittel bei einer ersten Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 5 eine alternative Ausführungsform der einstechbaren Meßsonde,

Fig. 6 eine weitere alternative Ausführungsform der einstechbaren Meßsonde,

Fig. 7 eine Prinzipdarstellung von für die Meßsonde nach Fig. 6 geeigneten Lichteinstrahlungs- und Detektionsmitteln.

Die in Fig. 1 dargestellte Analysevorrichtung 1 besteht im wesentlichen aus einem Sondenkopf 2 mit einer in die Haut einstechbaren Meßsonde (Einstechsonde) 3 und einer Meß- und Auswerteeinheit 4. Die Meß- und Auswerteeinheit 4 hat im dargestellten bevorzugten Fall zwei räumlich getrennte Teile, nämlich eine gemeinsam mit dem Sondenkopf 2 am Körper des Patienten tragbare Elektronik-einheit 5, die vorzugsweise nur diejenigen elektronischen Elemente enthält, die erforderlich sind, um das Meßlicht in die Sonde 3 einzuspeisen und an dem aus der Sonde 3 zurückkommenden Meßlicht eine für die Konzentration des Analyten charakteristische Veränderung zu messen. Die dabei resultierenden Meßsignale werden in der Elektronik-einheit 5 gespeichert und zur Auswertung – vorzugsweise drahtlos – an eine zentrale Auswerteelektronik 6 übertragen, die der zweite Bestandteil der Meß- und Auswerteeinheit 4 ist und elektronische Mittel zum Empfangen der Meßsignale und zur Weiterverarbeitung in der jeweils benötigten Art und Weise aufweist.

Einzelheiten der Funktion der Meß- und Auswerteeinheit und der Verteilung dieser Funktion auf die beiden dargestellten Komponenten 5 und 6 hängen von dem jeweiligen Einzelfall ab. Beispielsweise kann es zweckmäßig sein, daß die Elektronik-einheit 5 ein ausreichendes Maß an Intelligenz enthält, um Konzentrationswerte des zu bestimmenden Analyten zu ermitteln und mittels eines Display anzuzeigen. Die Auswerteelektronik 6 erfüllt langfristige Aufgaben, insbesondere die längerfristige Speicherung der Meßdaten, die Darstellung von Kurven etc. Wenn die Analysevorrichtung zur Bestimmung der Blutglucose bei Diabetikern ausgebildet ist, kann es beispielsweise zweckmäßig sein, die Blutglucosewerte laufend an der Elektronik-einheit anzuzeigen und beim Unter- bzw. Überschreiten bestimmter Grenzwerte ein Alarmsignal auszulösen. Die Auswerteelektronik dient dann dazu, Daten für die Verwendung durch den Arzt zu speichern und möglicherweise Insulindosierungen für die Therapie des Patienten zu berechnen.

Nähere Einzelheiten der Elektronik-einheit 5 und der Meßsonde 2 sind in den Fig. 2 und 3 zu erkennen. In der Elektronik-einheit 5, die in Fig. 2 mit abgenommenem Dekkel dargestellt ist, befindet sich mindestens eine Lichtquelle 8 zur Erzeugung des Meßlichts. Im dargestellten Fall sind fünf Halbleiterlichtquellen 9 (Leuchtdioden oder Laserdioden) vorgesehen, deren Licht durch eine Strahl-Zusammenfassungseinheit (beam combiner) zusammengefaßt wird. Der resultierende Lichtstrahl wird in ein faseroptisches Kabel 11 eingespeist, durch das die Elektronik-einheit 5 mit der Sonde 2 verbunden ist.

In dem Sondenkopf 2 ist die Einstechsonde 3 mit Hilfe von zwei Haltescheiben 14 und 15 gelagert (Fig. 3). Die

obere Haltescheibe 15 dient zugleich als Zugentlastung und Führung für das faseroptische Kabel 11. Zur Befestigung an der Haut ist eine Hautkontaktscheibe 16 vorgesehen, die beispielsweise eine klebende Unterschicht 17 haben kann, um die Sonde 3 an der Hautoberfläche zu befestigen.

Die Einstechsonde 3 besteht im wesentlichen aus einer mit Löchern 19 perforierten Kanüle 18, aus einem physiologisch unbedenklichen Metall (zum Beispiel Edelstahl), in der zwei Faserstrecken 20 und 21 einer Lichtleitfaser 22 parallel verlaufen sowie einem im Bereich des distalen Endes 23 der Kanüle 18 angeordneten prismatischen Reflektor 24. Der Reflektor 24 ist so an die distalen Enden der Faserstrecken 20 und 21 angekoppelt, daß über eine der Fasern (einleitende Faserstrecke 20) eingekoppeltes Licht in die andere Faser (ausleitende Faserstrecke 21) zurückreflektiert wird.

Bei der dargestellten Ausführungsform verlaufen in dem faseroptischen Kabel 11 zwei Lichtleitfaserstrecken innerhalb einer flexiblen Umhüllung 12 parallel. Das Meßlicht wird von der Strahlzusammenfassungseinheit 10 in die erste (einleitende) Lichtleitfaserstrecke 25 des Kabels 11 eingekoppelt und in die einleitende Faserstrecke 20 der Meßsonde 3 geleitet. Nach Reflexion an dem Reflektor 24 wird es durch die rückleitende Faserstrecke 21 der Meßsonde 3 und eine entsprechende rückleitende Faserstrecke 26 des faseroptischen Kabels 11 in die Elektronik-einheit 5 zurückgeleitet, wo das Meßlicht von einem Detektor 27 detektiert wird.

Bei der dargestellten bevorzugten Ausführungsform sind die einleitenden Faserstrecken 25 und 20 sowie die ausleitenden Faserstrecken 26 und 21 der Sonde 3 und des faseroptischen Kabels 11 jeweils einstückig ausgebildet, d. h. sie bestehen jeweils aus einer durchgehenden Faser eines einheitlichen Fasermaterials. Dies ist im Hinblick auf eine leichte Herstellung und geringe Intensitätsverluste bevorzugt.

Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, die in der Meßsonde 3 verlaufenden Faserstrecken aus einem anderen Material als die außerhalb der Meßsonde (in dem faseroptischen Kabel 11) verlaufenden Faserstrecken herzustellen und das Licht im Bereich des proximalen Endes 28 der Kanüle 18 in die jeweils anschließende Faserstrecke einzukoppeln. Dies ist insbesondere dann sinnvoll, wenn technologische Schwierigkeiten bestehen, ein ausreichend langes Stück aus dem Fasermaterial herzustellen, das für die in der Sonde verlaufenden Strecken 20, 21 der Lichtleitfaser 22 verwendet wird.

Die Perforationslöcher 19 erstrecken sich über einen Teilabschnitt der Kanüle 18. Die entsprechende Teillänge der in der Kanüle 18 verlaufenden Lichtleitfaser 22 (im dargestellten Fall beider Faserstrecken 21 und 22) wird als Meßabschnitt 30 bezeichnet. In dem Meßabschnitt 30 steht die Außenseite der Lichtleitfaser 22 in dem Hautgewebe über die Perforationslöcher 19 mit der die Kanüle 18 umgebenden interstitiellen Flüssigkeit in Kontakt. Um einen intensiven Austausch zu ermöglichen, ist die Kanüle 18 möglichst stark perforiert. Bei einer sehr dünnen Kanüle von 0,3 mm Durchmesser wird ein Lochdurchmesser von etwa 0,1 mm verwendet. Die Löcher können insbesondere durch Laserbohrverfahren erzeugt werden. Der Flächenanteil der Perforationslöcher an der Oberfläche der Kanüle in dem Meßabschnitt 30 sollte ausreichend groß sein. Derzeit wird ein Porenanteil von mindestens 20%, bevorzugt mindestens 50% angestrebt.

Die Kanüle 18 kann neben der Diagnose des Analyten zugleich dazu dienen, ein Arzneimittel (insbesondere Insulin) subkutan zu applizieren. In diesem Fall enthält das Gehäuse der Elektronik-einheit 5 eine nicht dargestellte Insulinpumpe und das faseroptische Kabel 11 einen nicht dargestellten

Schlauch zum Transport des Arzneimittels in die Kanüle 18. Das Arzneimittel strömt in der Kanüle 18 an der Lichtleitfaser 22 vorbei und gelangt durch die Perforationslöcher 19 in das Gewebe. Dadurch wird der Kontakt zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und der Oberfläche der Lichtleitfaser unterbrochen. Dies kann zur Null-Kalibration der optischen Messung vorteilhaft genutzt werden.

Als Lichtquelle für das Meßlicht ist eine Laserlichtquelle bevorzugt, insbesondere weil sie eine hohe spektrale Leuchtdichte ermöglicht und sich gut auf die Stirnflächen sehr dünner Lichtleitfasern fokussieren läßt. Laserlichtquellen sind monochromatisch und haben in der Regel eine feste unveränderliche Wellenlänge. In Fig. 4 ist dargestellt, in welcher Weise bei der Erfindung eine spektroskopische Messung mit mehreren Laserlichtquellen unterschiedlicher Wellenlängen möglich ist.

Bei der dargestellten Ausführungsform sind für drei verschiedene Wellenlängen drei Laser 31 bis 33 vorgesehen. Der Ausgang des ersten Lasers 31 ist unmittelbar in die optische Achse der Anordnung gerichtet. Das Licht der beiden anderen Laser 32 und 33 wird mittels halbdurchlässiger Spiegel 34 und 35 in die gleiche optische Achse gelenkt. Zur Einkopplung in die einleitende Faserstrecke 25, 20 ist eine Koppeloptik 36 vorgesehen. Eine zweite Koppeloptik 37 dient dazu, das über die ausleitenden Faserstrecken 21, 26 zugeführte Meßlicht auf den Detektor 27 ausgekoppelt. Die spektrale Empfindlichkeit des Detektors 27 ist hinreichend breitbandig, daß er sämtliche Wellenlängen der Laser 31 bis 33 detektieren kann.

Selbstverständlich können zur Messung mit mehr als drei Wellenlängen entsprechend mehr Laser verwendet werden. Bevorzugt kommen zur Messung im mittleren Infrarot Quantenkaskadenlaser zum Einsatz.

Eine weitere Besonderheit der in Fig. 4 dargestellten Ausführungsform gegenüber Fig. 3 besteht darin, daß vor dem Eintritt der Lichtleitfaser 22 in die Kanüle 18 ein Übergang von einer dickeren in dem Kabel 11 verlaufenden Faserstrecke 25 zu einer im Querschnitt dünneren Faserstrecke 20 in der Kanüle 18 stattfindet. Entsprechend findet auf der Austrittsseite ein Übergang von einer dünneren Faserstrecke 21 in der Kanüle 18 zu einer dickeren Faserstrecke 26 in dem Kabel 11 statt. In Fig. 4 ist lediglich aus Gründen der Anschaulichkeit dargestellt, daß die Faserstrecken 25 und 26 in entgegengesetzte Richtung verlaufen. In aller Regel wird es zweckmäßiger sein, sie durch ein einziges Kabel 11 zu führen.

Die in Fig. 4 dargestellte Verjüngung 38 der Lichtleitfaser 22 vor dem Eintritt in die Kanüle 18 hat den Vorteil, daß in dem faseroptischen Kabel eine verhältnismäßig dicke Lichtleitfaser verwendet werden kann, die sich durch eine bessere mechanische Stabilität und geringere optische Verluste auszeichnet. Darüber hinaus hat es sich nicht nur wegen des geringeren Schmerzes bei einer dünnen Kanüle 18, sondern aus Gründen der Meßempfindlichkeit als vorteilhaft herausgestellt, wenn die Lichtleitfaser in der Kanüle 18 einen sehr kleinen Querschnitt (entsprechend einem Durchmesser von weniger als 0,2 mm) hat.

In der in Fig. 4 dargestellten Ausführungsform mit der Verjüngung 38 ist es vorteilhaft, wenn – wie bereits oben erläutert – die Faserstrecken 20, 21 getrennt von den Faserstrecken 26, 26 hergestellt sind und möglicherweise aus einem anderen Material bestehen. Die Überkopplungsstellen im Bereich des proximalen Endes 28 sind in Fig. 4 mit 55 bezeichnet. Die Faserstrecken 20, 21 in der Kanüle 18 sind durch einen beidseitig verspiegelten Metallstreifen 56 getrennt. Dadurch wird optisches Übersprechen verhindert. Außerdem können die zu diesem Zweck bevorzugt im Querschnitt halbkreisförmig ausgebildeten Faserstrecken 20, 21

bei der Montage des Sensors zunächst an dem Trennstreifen 56 befestigt und dann gemeinsam in die Kanüle eingeführt werden.

In Fig. 5 ist eine Einstechsonde 3 dargestellt, bei der ebenso wie bei Fig. 3 in der Kanüle 18 zwei Lichtleitfaserstrecken 20, 21 parallel verlaufen, wobei das Licht durch eine einleitende Faserstrecke 20 in Richtung auf das distale Ende 23 der Kanüle 18 transportiert wird. Ebenso wie bei Fig. 3 findet im Bereich des distalen Endes 23 der Kanüle 18 eine Umlenkung in die Gegenrichtung statt und das Licht wird durch die ausleitende Faserstrecke 21 aus der Kanüle 18 ausgeleitet. Die in Fig. 5 dargestellte Ausführungsform unterscheidet sich von der Ausführungsform gemäß Fig. 3 hinsichtlich der nachfolgenden Merkmale.

Die Umlenkung des Lichts im Bereich des distalen Endes 23 der Kanüle 18 wird hier durch eine enge Umlenkungsschleife 39 einer durchgehenden Lichtleitfaser 22 erreicht. Im Gegensatz zu Zitat 4) wird der Bereich der Umlenkungsschleife 39 nicht zur Messung benutzt. Im Gegenteil wird durch eine verspiegelte Kappe 40 gewährleistet, daß das Licht mit möglichst geringen Reflexionsverlusten und ohne Auskoppung umgelenkt wird.

Die Lichtleitfaserstrecken 20 und 21 weisen jeweils eine Verjüngungsstelle 13 auf, an der der Querschnitt der Lichtleitfaser von einem größeren Wert auf einen kleineren Wert übergeht, um dadurch, wie beschrieben, die Anzahl der Reflexionen und die Empfindlichkeit der Messung zu erhöhen. Statt der dargestellten relativ schnellen Übergänge, kann auch eine langsame Verjüngung über den gesamten Meßabschnitt 30 vorteilhaft sein. Es ist auch möglich, in jeder in dem Meßabschnitt 30 verlaufenden Lichtleitfaserstrecke mehrere Bereiche vorzusehen, in denen der Querschnitt der Lichtleitfaser variiert.

Die Lichtleitfaser 22 in Fig. 5 ist mit einer Beschichtung 41 versehen, die einerseits die Messung nicht stören darf, andererseits eine oder mehrere der oben erwähnten Aufgaben erfüllt. In Betracht kommen insbesondere zwei Typen von Beschichtungsmaterialien.

Die Beschichtung kann aus einer sehr dünnen (beispielsweise aufgedampften) Metallschicht bestehen. Das Metall (bevorzugt Edelmetall, vor allem Silber) bildet einen Schutz der Lichtleitfaser 22 gegen Korrosion. Außerdem ist es als Abstandshalter für eine die Lichtleitfaser 22 umgebende Membran 42 geeignet. Da der Austritt evaneszenter Wellen schon durch eine sehr dünne metallische Beschichtung erheblich beeinträchtigt wird, sollte sie im Falle von ATR-Messungen unterbrochen sein, so daß auf einem erheblichen Teil der Oberfläche ein unmittelbarer Kontakt zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und der Oberfläche der Lichtleitfaser möglich ist. In Verbindung mit einer dünnen metallischen Beschichtung ist jedoch auch ein anderer Wechselwirkungsmechanismus zwischen dem in der Lichtleitfaser 22 transportierten Licht und der interstitiellen Flüssigkeit, nämlich über Oberflächenplasmonen, möglich.

Alternativ kann es vorteilhaft sein, die Lichtleitfaser 22 (zumindest in dem Meßabschnitt 30) mit einer Beschichtung aus einem polymeren Material zu versehen. Das verwendete Polymer darf in dem Spektralbereich des Meßlichts nur eine geringe Absorption haben. Auch die polymere Beschichtung dient dem Schutz der Faser vor Korrosion und verhindert als Abstandshalter eine unmittelbare Berührung zwischen der Membranhülle 42 und der Lichtleitfaser 22. Nach derzeitigem Kenntnisstand kommen als geeignete Polymere insbesondere folgende Materialien in Betracht: Polytetrafluorethylen, Polyisobutylen Polycarbonat.

Besonders bevorzugt ist eine polymere Beschichtung, die analytanreichernde Eigenschaften hat. Für nichtmedizinische ATR-Meßverfahren ist dies in den Zitaten 8) und 9) be-

schrieben. Eine Beschichtung, die diese Eigenschaften hat, muß jeweils für den gewünschten Analyten experimentell gefunden werden.

Eine weitere Besonderheit der in Fig. 5 dargestellten Ausführungsform besteht darin, daß eine die Lichtleitfaser 22 in dem Meßabschnitt 30 umhüllende Membran 42 vorgesehen ist. Wie bereits erwähnt, verhindert die Membran den Zutritt hochmolekularer Substanzen an die Oberfläche der Lichtleitfaser 22, wodurch eine verbesserte Meßgenauigkeit mit verhältnismäßig geringem meßtechnischem Aufwand erreicht werden kann. Selbstverständlich muß dabei durch geeignete Abdichtungsmaßnahmen erreicht werden, daß die interstitielle Flüssigkeit nicht durch verbleibende Spalten in einem praktisch störenden Umfang an die Lichtleitfaser 22 gelangen kann. Im dargestellten Fall ist beispielsweise die Kanüle 18 durch einen Tropfen 44 Epoxidharz verschlossen, der gleichzeitig die untere Abdichtung der Membran 42 sicherstellt.

Geeignete Membranmaterialien, die die mechanischen, chemischen und Dialyseeigenschaften für die vorliegende Anwendung haben, sind von sogenannten Mikrodialyseverfahren bekannt. Hierzu kann insbesondere verwiesen werden auf:

10) US-Patent 4,694,832 und die darin zitierten Literaturstellen.

Besonders geeignete Membranmaterialien wurden weiter oben bereits erwähnt.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß die vorteilhafte Wirkung einer die Lichtleitfaser 22 umhüllenden Membran 42 wesentlich dadurch beeinflußt werden kann, daß die Membran die Lichtleitfaser 22 unmittelbar berührt. Der Lichttransport des Meßlichts in der Lichtleitfaser 22 kann dadurch in einer für die Meßgenauigkeit sehr ungünstigen Weise beeinträchtigt werden. Deswegen ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt, daß die Membran von der äußeren Oberfläche der Lichtleitfaser 22 im wesentlichen beabstandet ist. "Im wesentlichen beabstandet" ist dabei dahingehend zu verstehen, daß eventuell verbleibende Berührungsflächen zwischen der Membran und der äußeren Oberfläche der Lichtleitfaser 22 so klein sind, daß die Meßgenauigkeit hierdurch nicht in einem störenden Umfang beeinträchtigt wird. Die Berührungsfläche sollte jedenfalls weniger als 50%, bevorzugt weniger als 20% und besonders bevorzugt weniger als 10% der Oberfläche der Lichtleitfaser 22 in dem Meßabschnitt 30 betragen. Als Abstandshalter kann – wie in Fig. 5 dargestellt – eine Beschichtung 41 der Lichtleitfaser 22 dienen. Der Abstand zwischen der Membran 42 und der Lichtleitfaser 22 ist nicht erforderlich, wenn die Membran in dem Spektralbereich des Meßlichtes keine störende Absorption hat.

In Fig. 6 ist eine alternative Möglichkeit zur Erzeugung eines Abstands zwischen der Lichtleitfaser 22 und der Membran 42 dargestellt. Die Membran 42 ist hier auf die innere Oberfläche der Kanüle 18 beschichtet. Die Lichtleitfaser 22 ist mit Abstandsringen 43 in der Kanüle 18 fixiert. Alternativ – wenn auch nach derzeitigem Kenntnisstand weniger bevorzugt, besteht auch die Möglichkeit, die Membran auf der äußeren Oberfläche der Kanüle 18 aufzubringen, wobei der Abstand zu der Oberfläche der Lichtleitfaser 22 dann selbstverständlich durch die Wand der Kanüle 18 gewährleistet wird.

Eine weitere Besonderheit der in Fig. 6 dargestellten Ausführungsform besteht darin, daß innerhalb der in diesem Fall unten geschlossenen Kanüle 18 in dem Meßabschnitt 30 nur eine Lichtleitfaserstrecke 45 verläuft, an deren distalem Ende 46 eine Verspiegelung 47 vorgesehen ist, durch das das Licht in die gleiche Lichtleitfaserstrecke 45 zurückreflektiert wird.

Bei der in Fig. 6 dargestellten Ausführungsform ist es erforderlich, das Meßlicht in geeigneter Weise in die einzige Lichtleitfaserstrecke 45 ein- und wieder aus dieser auszukoppeln. Eine Möglichkeit hierzu ist in Fig. 7 schematisch dargestellt. Aus dem Licht einer breitbandig emittierenden Lichtquelle 50 wird mittels eines Bandpaß-Spektralfilters 51 der gewünschte Wellenlängenbereich selektiert. Das resultierende Licht fällt durch einen Strahlteiler 52 über eine Koppeloptik 53 in die Lichtleitfaser 22. Nach Reflexion an dem Reflektor 47 fällt das Licht durch die Koppeloptik 53 auf den Strahlteiler 52 zurück und wird von diesem in den Detektor 27 reflektiert. Statt der breitbandigen Lichtquelle 50 kann auch in diesem Fall eine Anordnung mehrerer Laser (wie bei Fig. 4) eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten, umfassend eine Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle (18) und eine in der Kanüle (18) verlaufenden Lichtleitfaser (22), durch die von einer Lichtquelle (8) ausgehendes, in die Lichtleitfaser (22) eingekoppeltes Licht in die Kanüle (18) und somit in das Körperinnere geleitet wird, wobei das in der Lichtleitfaser (22) transportierte Licht in der Meßsonde (3) eine für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung erfährt und eine Meß- und Auswerteeinheit (4), um die Veränderung zu messen und aus der Veränderung eine Information über die Gegenwart des Analyten in dem Körper zu gewinnen, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanüle (18) mindestens auf einem als Meßabschnitt (30) dienenden Teilabschnitt ihrer in die Haut einstechbaren Länge perforiert ist, so daß interstitielle Flüssigkeit durch die Kanülenwand zu einem in der Kanüle (18) verlaufenden Meßabschnitt der Lichtleitfaser gelangt und die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des Lichtes aus einer Wechselwirkung mit der interstitiellen Flüssigkeit in dem Meßabschnitt resultiert.
2. Analysevorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Querschnitt der Lichtleitfaser (24) in dem Meßabschnitt (30) variiert.
3. Analysevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Kanüle (18) in dem Meßabschnitt (30) nur eine Lichtleitfaserstrecke (45) verläuft, an deren distalem Ende eine Verspiegelung (47) vorgesehen ist, durch die das Licht in die gleiche Lichtleitfaserstrecke (45) zurückreflektiert wird.
4. Analysevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Kanüle (18) in dem Meßabschnitt (30) zwei Lichtleitfaserstrecken (20, 21) parallel verlaufen, wobei das Licht durch die eine Lichtleitfaserstrecke (20) in Richtung auf das distale Ende (23) der Kanüle (18) transportiert, in dem Bereich des distalen Endes (23) der Kanüle (18) umgelenkt und durch die andere Lichtleitfaserstrecke (21) ausgeleitet wird.
5. Analysevorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Umlenkung des Lichts im Bereich des distalen Endes (23) der Kanüle (18) ein prismatischer Reflektor (24) angeordnet ist.
6. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtleitfaser (22) in dem Meßabschnitt beschichtet ist.
7. Analysevorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung (41) metallisch ist.

8. Analysevorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung (41) polymer ist.
9. Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung (41) analyt-anreichernde Eigenschaften hat. 5
10. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßabschnitt (30) der Lichtleitfaser (22) von einer semipermeablen Membran (42) derartig umhüllt ist, daß die interstitielle Flüssigkeit in dem Meßabschnitt nur durch die Membran (42) an die Oberfläche der Lichtleitfaser (22) gelangt. 10
11. Analysevorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (42) innerhalb der Kanüle (18) angeordnet ist. 15
12. Analysevorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (42) von der äußeren Oberfläche der Lichtleitfaser im wesentlichen beabstandet ist.
13. Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran auf Polycarbonat basiert. 20
14. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Lichtleitfaser 22 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Silberhalogenid, Chalcogenid-Glas und Diamant. 25
15. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wellenlänge des von der Lichtquelle (8) ausgehenden Lichts zwischen 7 µm und 13 µm liegt. 30
16. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle (8) mindestens einen Quantenkaskadenlaser (31-33) aufweist. 35

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

40

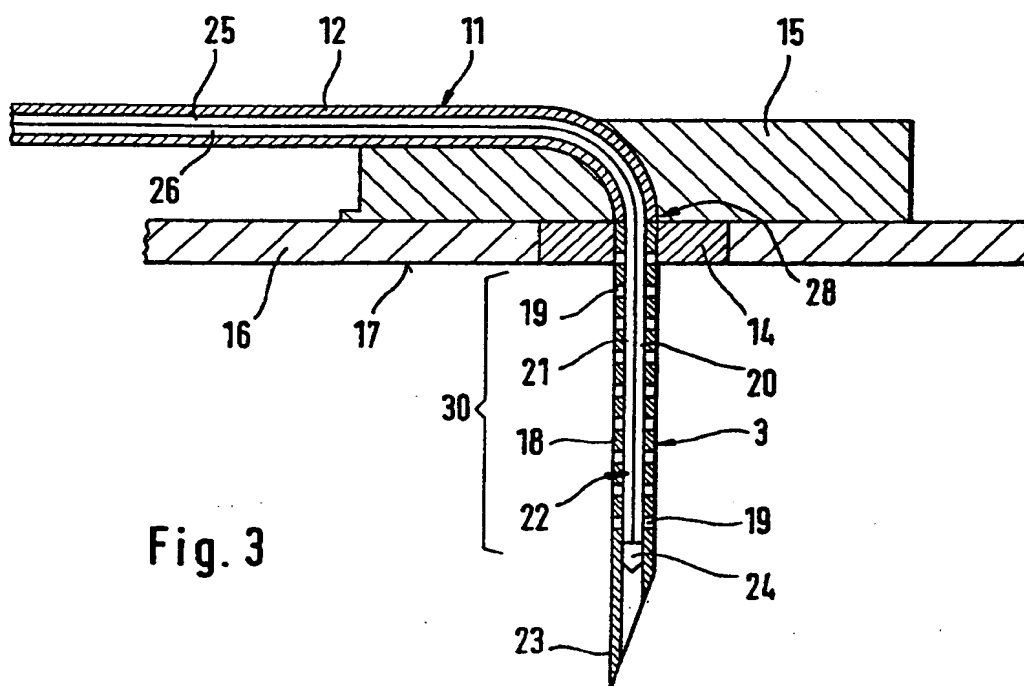
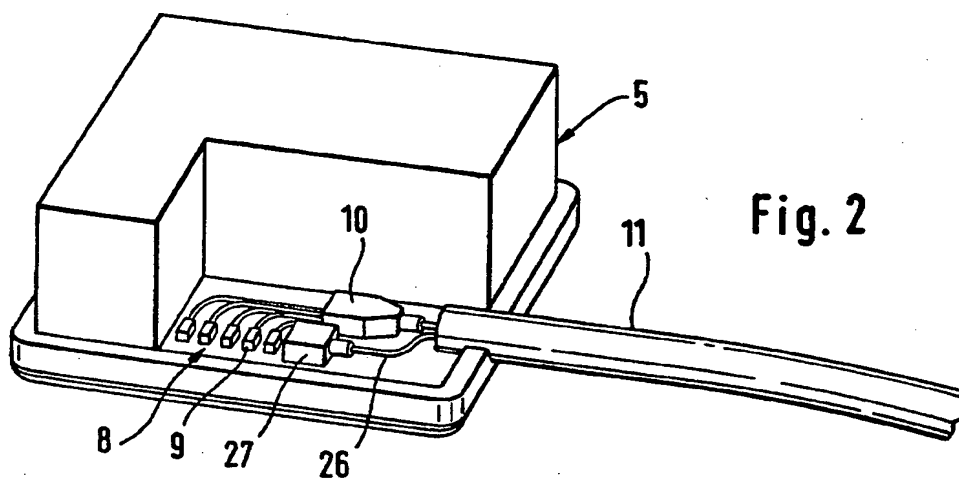
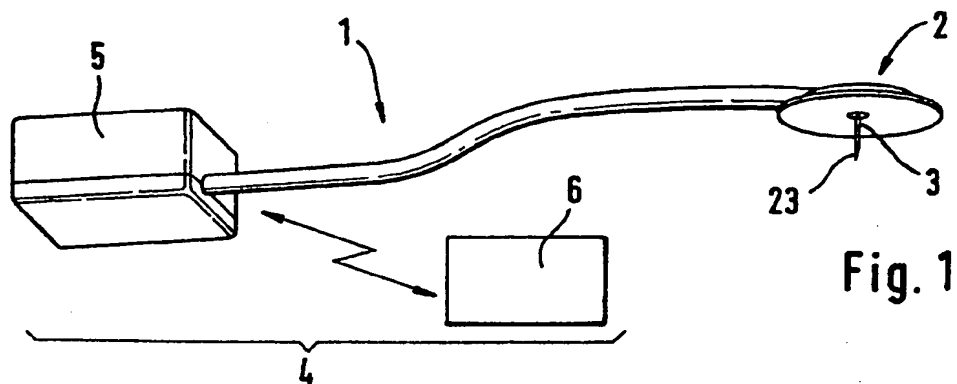
45

50

55

60

65



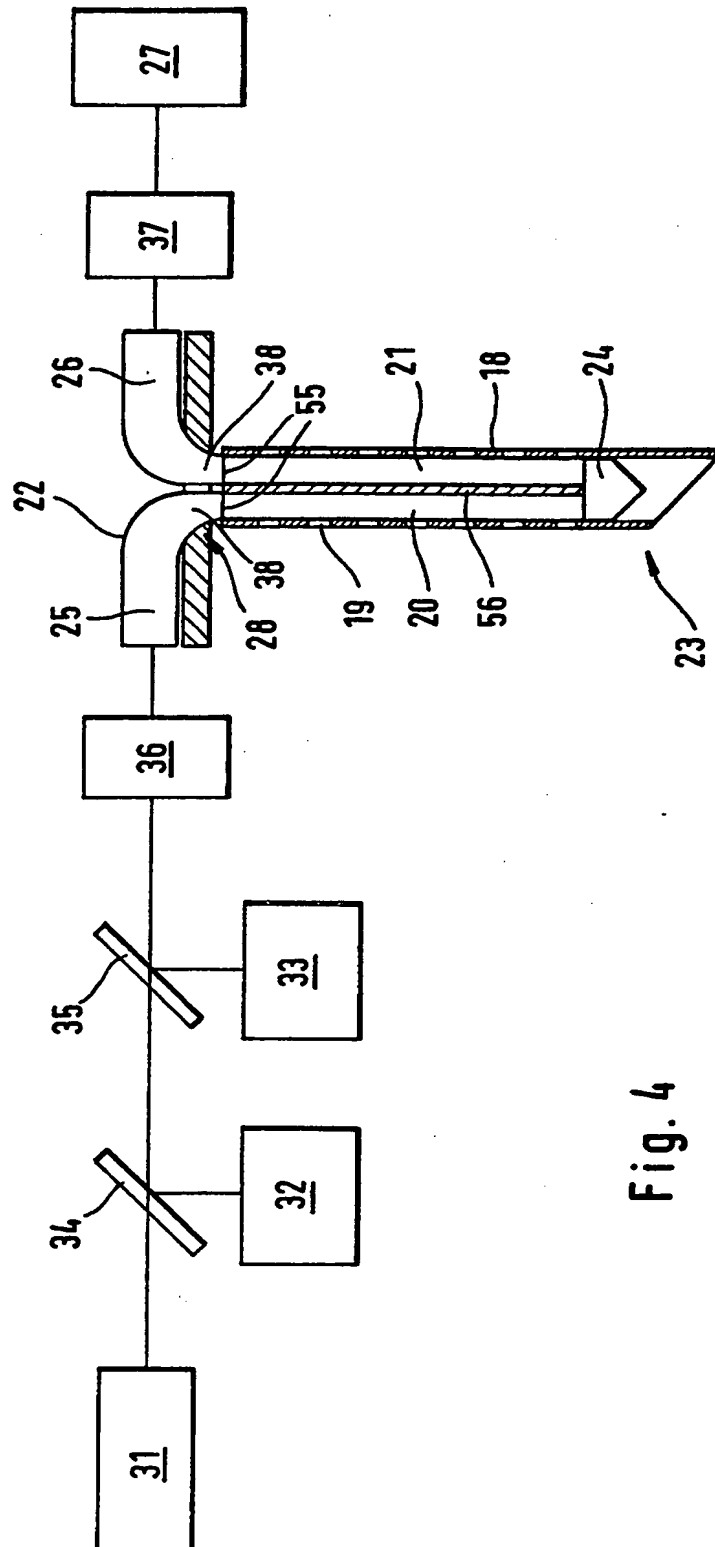


Fig. 4

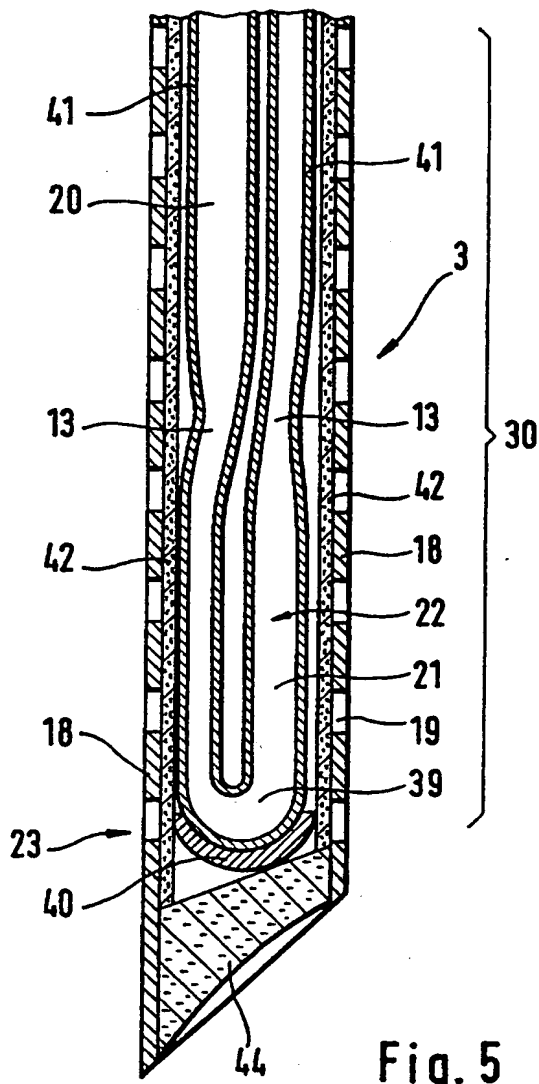


Fig. 5

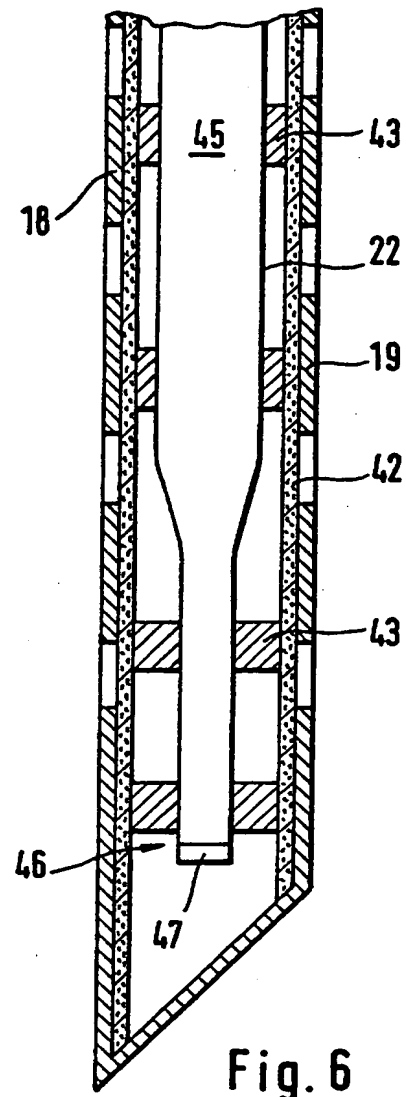


Fig. 6

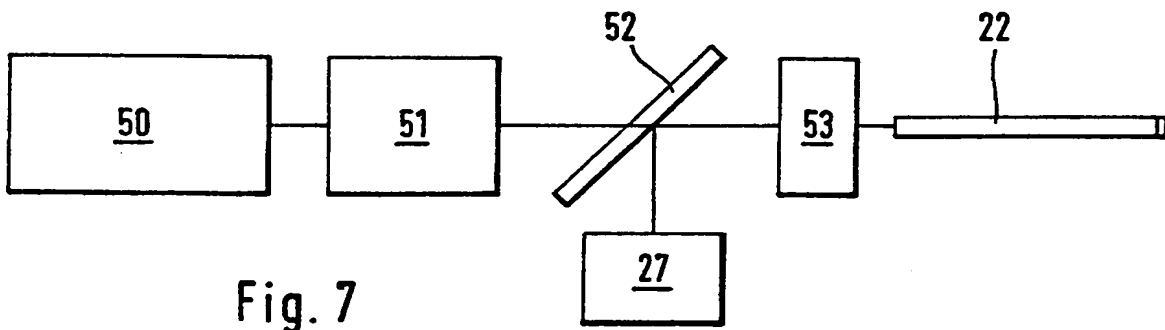


Fig. 7